

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 28 March 2000 (28.03.00)	
<b>International application No.</b> PCT/EP99/05636	<b>Applicant's or agent's file reference</b> 1998/L054 WO
<b>International filing date (day/month/year)</b> 04 August 1999 (04.08.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 13 August 1998 (13.08.98)
<b>Applicant</b> SCHINDLER, Ursula et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 24 February 2000 (24.02.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b> C. Villet Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9

Applicant's or agent's file reference 1998/L054 WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/05636	International filing date (day/month/year) 04 August 1999 (04.08.99)	Priority date (day/month/year) 13 August 1998 (13.08.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/12		<b>RECEIVED</b> JUN 04 2001 TECH CENTER 1600/2900
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 February 2000 (24.02.00)	Date of completion of this report 17 July 2000 (17.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED

NOV 1988

FOR REVIEW - 2011

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/05636

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-38, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. 1-12, filed with the letter of 26 June 2000 (26.06.2000),  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/05636

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The following search report citations are considered relevant:

- (1) EP-A-0 055 693
- (2) EP-A-0 555 478
- (3) JP-A-06 192 252
- (4) DE-A-40 34 762
- (5) Chem. Heterocycl. Compd, 1998, 33(8), 968-972.

All the documents listed as X documents in the search report (documents (3) to (5)) no longer prejudice the novelty of Claims 1-8 following the restriction of the definitions of  $R^3$  and  $R^4$ . The subject matter of the present application is considered novel over documents (1) and (2) as a result of the definition of  $R^4$  as  $C_2$  alkyl or as a result of the proviso. PCT Article 33(2) was therefore satisfied.

Document (2) is considered the closest prior art, since all other documents describe fungicidal or herbicidal effects. The compounds of document (2) help in cases of restricted ability to learn or remember, but document (2) does not discuss cGMP and

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/EP 99/05636

therefore a person skilled in the art wishing to solve the problem of developing further cGMP effective compounds would not have easily produced the compounds as per the present application. PCT Article 33(3) was therefore satisfied for compounds that have this property and are novel.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/05636

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
-------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

DE-A-19744027

DE-A-19756388

EP-A-0 908 456

WO-A-9837079

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Annexes (amended sheets) to the Preliminary Examination Report

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

T18

19 JUL 2000

## PCT

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>1998/L054 WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP99/05636</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>04/08/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>13/08/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C07D401/12</b>		
Anmelder <b>AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al</b>		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70,16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 7 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  <b>24/02/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  <b>17.07.2000</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>	Bevollmächtigter Bediensteter:  <b>Scruton-Evans, I</b>  Tel. Nr. +49 89 2399 8272  

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/05636

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-38 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-12 eingegangen am 28/06/2000 mit Schreiben vom 26/06/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:  
☐ Ansprüche, Nr.:  
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-12
	Nein: Ansprüche

### 2. Unterlagen und Erklärungen

sieh B iblatt

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VI. Bestimmte angeführte Unterlagen**

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## **SEKTION V**

Die folgenden, im Recherchenbericht aufgeführten Dokumente, werden als relevant angesehen:

- EP-A-0 055 693 (1)
- EP-A-0 555 478 (2)
- JP-A-06192252 (3)
- DE-A-4034762 (4)
- Chem. Heterocycl. Compd, 1998,33(8),968-972 (5)

Alle im Recherchenbericht als X zitierten Dokumente ((3)-(5) )sind für Ansprüche 1-8 nicht mehr neuheitsschädlich, wegen die Beschränkung der definitionen von R3 und R4. Gegenüber Dokumente (1) und (2) wird der vorliegenden Anmeldungsgegenstand aufgrund der Definition von R<sub>4</sub> als C<sub>2</sub> Alkyl oder der Maßgabe als neu angesehen. Artikel 33(2) der PCT wurde deshalb erfüllt.

Dokument (2) ist als nächstliegendr Stand der Technik anzusehen, weil alle andere Dokumente fungizid bzw. Herbizid Wirkung beschreiben. Die Verbindungen der Dokument (2) helfen bei eine eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung, aber cGMP wurde nicht diskutiert, und deshalb hätte der Fachmann, der die Aufgabe, weitere cGMP wirksame Verbindungen bereitzustellen, zu lösen hat, nicht ohne weiteres die Verbindungen der vorliegenden Anmeldung hergestellt. Für Verbindungen die diese Eigenschaft haben, und die neu sind, wurde deshalb Artikel 33(3) der PCT erfüllt.

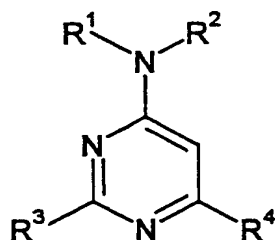
## **SEKTION VI**

DE-A-19744027  
DE-A-19756388  
EP-A-0 908 456  
WO-A-9837079

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



in der

$R^1$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$

10 und Aryl substituiert sein kann,  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O,  $NR^7$  und S(O)<sub>m</sub> enthält und der durch einen

15 oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

$R^2$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -

20 Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann,  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O,  $NR^7$  und S(O)<sub>m</sub> enthält und der

25 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl- substituiert sein kann, steht;

oder

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



$R^1R^2N$  für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^1$  und  $R^2$  tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O,  $NR^7$  und  $S(O)_m$  enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder

- 5 verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $R^8R^9N$ , Hydroxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl und  $R^8R^9N-CO-$  substituiert sein kann;

$R^3$  für Phenyl steht, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

- 10 Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH,  $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_2)$ -Alkylendioxy,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ ,  $-NH-CHO$ ,  $-NH-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-CN$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-CO-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ ,  $-CO-OH$ ,  $-CO-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-CHO$  und  $-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann;

15

$R^4$  für  $(C_2-C_5)$ -Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH,  $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_2)$ -Alkylendioxy,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ ,  $-NH-CHO$ ,  $-NH-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-CN$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-CO-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ ,  $-CO-OH$ ,  $-CO-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-CHO$  und  $-CO-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann, steht;

20

$R^5$  und  $R^6$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen oder die Gruppe  $R^5R^6N$  für einen über ein Ringstickstoffatom

- 25 gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^5$  und  $R^6$  tragenden

Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe  $S(O)_m$  oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen

einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -

- 30 Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest  $R^7$  tragen kann;

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

$R^7$  für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, Hydroxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-,  $R^8R^9N$ -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-,  $R^{10}$ -SO<sub>2</sub>- oder Aryl steht, wobei  $R^7$  dann, wenn diese Gruppe an einem für  $R^1R^2N$  stehenden Piperazinorest steht, nicht für

- 5 carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- stehen kann;

$R^8$  und  $R^9$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen;

- 10  $R^{10}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl oder  $R^8R^9N$  steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-

- 15 Alkylendioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -CN, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -CO-OH, -CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -CHO und -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können;

- 20 Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

$m$  für 0, 1 oder 2 steht;

25

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

- 30 wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig  $R^4$  für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht,  $R^3$  für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O- $R^{11}$  und CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  $R^1R^2N$  für  $R^{11}$ -NH-, ( $R^{11}$ )<sub>2</sub>N- oder  $R^{12}R^{13}N$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

steht, p für 2 oder 3 steht,  $R^{11}$  für gesättigtes unsubstituiertes ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl steht und  $R^{12}$  und  $R^{13}$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und  $R^{11}$  stehen oder die Gruppe  $R^{12}R^{13}N$  für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^{12}$  und  $R^{13}$  tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-( $C_1$ - $C_4$ )-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH,  $-O-R^{11}$  und  $CF_3$  substituiert sein kann.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin  $R^1$  für ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl-S( $O$ )<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann, oder für ( $C_3$ - $C_9$ )-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; und  $R^2$  für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl-S( $O$ )<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann, oder für ( $C_3$ - $C_9$ )-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; oder  $R^1R^2N$  für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^1$  und  $R^2$  tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S( $O$ )<sub>m</sub> oder ein einen Rest  $R^7$  tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy,  $R^8R^9N$ , Hydroxycarbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl und  $R^8R^9N$ -CO- substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

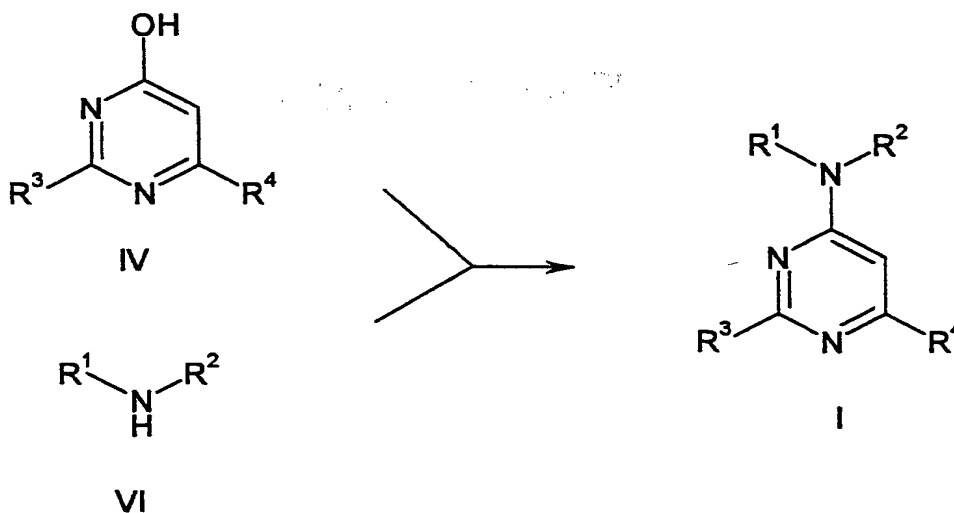
3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin,  
R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene  
Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N  
-5 und Aryl substituiert sein kann, oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder  
mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, oder  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für gleiches oder verschiedenes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen, das durch einen  
oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N und Aryl substituiert sein kann;  
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,  
und ihre physiologisch verträglichen Salze.
4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,  
15 worin R<sup>1</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder  
verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino  
substituiert sein kann, steht, und R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen,  
und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 20 5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N für einen  
unsubstituierten oder substituierten Rest aus der Reihe Piperidino, Morpholino,  
Thiomorpholino (und dessen S-Oxid und S,S-Dioxid) und Piperazino steht; in allen  
ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre  
25 physiologisch verträglichen Salze.
6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5,  
worin R<sup>3</sup> für substituiertes Phenyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und  
Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R<sup>4</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- 5 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV aktiviert wird und dann mit einem Amin der Formel VI umgesetzt wird,



10

wobei R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben.

- 15 9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7  
20 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclase.
- 5 12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz,
- 10 Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>1998/L054 WO</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 99/ 05636</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>04/08/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>13/08/1998</b>
Anmelder <b>HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



**Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.



**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7 C07D401/12 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04 C07D403/12  
A61K31/505 A61K31/506 A61P9/10 A61P13/12 A61P11/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	DE 197 44 027 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 8. April 1999 (1999-04-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
P, A	DE 197 56 388 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 24. Juni 1999 (1999-06-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
P, A	EP 0 908 456 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 14. April 1999 (1999-04-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12

---  
-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. November 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 055 693 A (CIBA GEIGY AG) 7. Juli 1982 (1982-07-07) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 24-29 ---	1-12
A	EP 0 555 478 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 18. August 1993 (1993-08-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 542 (C-1261), 17. Oktober 1994 (1994-10-17) & JP 06 192252 A (NISSAN CHEM IND LTD), 12. Juli 1994 (1994-07-12) siehe alle Beispiele, insbesondere Seiten 9-13, Seite 15/16,29/30,38-41 Zusammenfassung ---	1-8
X	DE 40 34 762 A (HOECHST AG) 7. Mai 1992 (1992-05-07) siehe Tabelle 1, Nr 1,4,6-11,14,45 ---	1-8
X	NIKOLAENKOVA E B ET AL: "Synthesis of 4,6-bis(1H,1,2,3-triazolyl)pyrimidines by the reaction of 4,6-diazido-2-(methoxyphenyl)pyrimidine with compounds containing a reactive methylene group" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. (N. Y.) (CHCCAL,00093122);1998; VOL.33 (8); PP.968-972, XP002123827 Russian Academy of Sciences;Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch; novosibirsk; 630090; Russia (RU) siehe Verbindung Nr VIa ---	1-8
P,A	WO 98 37079 A (MORRISSEY MICHAEL M ;PARADKAR VIDYADHAR MADHAV (US); DAVEY DAVID D) 27. August 1998 (1998-08-27) siehe Verbindungen der Formel VIIb,VIIa das ganze Dokument -----	1-12

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19744027 A	08-04-1999	NONE	
DE 19756388 A	24-06-1999	AU 2270899 A WO 9932460 A	12-07-1999 01-07-1999
EP 0908456 A	14-04-1999	DE 19744026 A AU 8791298 A CA 2249542 A CN 1214339 A CZ 9803205 A PL 329042 A	08-04-1999 22-04-1999 06-04-1999 21-04-1999 14-04-1999 12-04-1999
EP 0055693 A	07-07-1982	AT 32065 T AU 558710 B AU 7884081 A BG 37221 A BR 8108383 A CA 1220953 A CS 8109672 A DD 202798 A DE 3176621 A DK 571281 A,B, ES 508254 A GR 76379 A IL 64612 A IN 159209 A LV 5152 A MX 6720 E NZ 199360 A OA 6972 A PH 19369 A PT 74181 A PT 74181 B RO 83451 A SU 1482505 A US 4493726 A US 4674229 A YU 305881 A ZW 30681 A JP 1634449 C JP 2053402 B JP 61246102 A JP 1417415 C JP 57131702 A JP 62025641 B LT 2607 R ZA 8108852 A	15-02-1988 05-02-1987 01-07-1982 15-04-1985 13-10-1982 28-04-1987 15-08-1985 05-10-1983 25-02-1988 24-06-1982 01-11-1982 06-08-1984 30-09-1988 11-04-1987 10-10-1993 07-11-1985 11-04-1986 31-07-1983 02-04-1986 02-01-1982 04-01-1985 21-02-1984 23-05-1989 15-01-1985 23-06-1987 30-04-1984 14-07-1982 20-01-1992 16-11-1990 01-11-1986 22-12-1987 14-08-1982 04-06-1987 25-03-1994 29-12-1982
EP 0555478 A	18-08-1993	AU 8405991 A CA 2090027 A CN 1059908 A WO 9204333 A US 5589477 A	30-03-1992 01-03-1992 01-04-1992 19-03-1992 31-12-1996
JP 06192252 A	12-07-1994	NONE	
DE 4034762 A	07-05-1992	NONE	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837079 A	27-08-1998	AU 6174998 A	09-09-1998

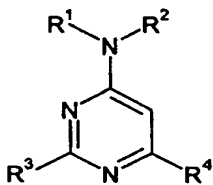

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : C07D 401/12, 401/04, 403/04, 417/04, 403/12, A61K 31/505, 31/506, A61P 9/10, 13/12, 11/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/09496 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Februar 2000 (24.02.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05636 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. August 1999 (04.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 36 697.3 13. August 1998 (13.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHINDLER, Ursula [DE/DE]; Robert-Stolz-Strasse 56, D-65812 Bad Soden (DE). SCHÖNAFINGER, Karl [DE/DE]; Holunderweg 8, D-63755 Alzenau (DE). STROBEL, Hartmut [DE/DE]; Erlenweg 22, D-65835 Liederbach (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: SUBSTITUTED 4-AMINO-2-ARYL-PYRIMIDINES, THEIR PRODUCTION AND USE AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAME (54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 4-AMINO-2-ARYL-PYRIMIDINE, IHRE HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE</p>		
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="margin-left: 20px;">  </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to compounds of formula (I) in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> have the meanings given in the claims. Said compounds are valuable active ingredients for the treatment and prophylaxis of diseases, for example cardiovascular diseases such as hypertension, angina pectoris, heart failure, thrombosis and atherosclerosis. The compounds of formula (I) are able to modulate the body's production of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and are generally suitable for the treatment and prophylaxis of disorders associated with impaired cGMP balance. The invention further relates to methods for producing compounds of formula (I), their use in the treatment and prophylaxis of the above diseases and in the preparation of medicaments for such diseases, and to pharmaceutical preparations containing the compounds of formula (I).</p>		

### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel (I) haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür, sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel (I) enthalten.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

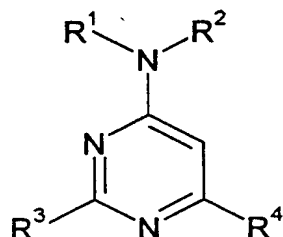
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		



Substituierte 4-Amino-2-aryl-pyrimidine, ihre Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



- 10 in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe für die Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem
- 15 Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür,
- 20 sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle eine Reihe von pharmakologischen Effekten auslöst. Beispiele sind die Glattnuskelrelaxation, die

25 Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung der Glattnuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre und lösliche Guanylatcyclasen als Antwort auf eine Reihe extrazellulärer und

- intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere
- 5 Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die
- 10 Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte Konformation.
- 15 Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die Subtypen  $\alpha_1$  und  $\beta_1$  werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während
- 20  $\beta_2$  vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte der Subtyp  $\alpha_2$  nachgewiesen werden. Die als  $\alpha_3$  und  $\beta_3$  bezeichneten Untereinheiten wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu  $\alpha_1$  und  $\beta_1$ . Neuere Arbeiten weisen auf eine  $\alpha_{2i}$ -Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der
- 25 katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer, das über  $\beta_1$ -Cys-78 und/oder  $\beta_1$ -His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender

30 Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier

Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als

- 5 Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler oder instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

10

Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb

- 15 erforderlich werdenden höheren Dosierung.

Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden von Vesely in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel

- 20 Naturstoffe wie Echsengifte handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zellsäten (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophosphat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück. Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenaorten eine relaxierende Wirkung zeigt, aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Wu et al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine
- 30

antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung. Substituierte Pyrazole und kondensierte Pyrazole, die eine sGC-stimulierende Wirkung haben, werden in der EP-A-908456 und der DE-A-19744027 beschrieben, substituierte Chinazoline mit einer derartigen Wirkung in der DE-A-19756388.

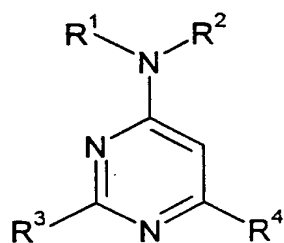
5

Verschiedene 4-Amino-2-aryl-pyrimidine sind bereits bekannt. So werden in der EP-A-55693 Pyrimidine beschrieben, die in der 2-Position durch eine Phenylgruppe substituiert sind und die sich als Gegenmittel zum Schutz von Kulturpflanzen vor der phytotoxischen Wirkung von Herbiziden eignen. In der EP-A-136976 werden 2-

10 Phenylpyrimidine beschrieben, die Regulatoren des Pflanzenwuchses sind. Für bestimmte 2-Phenylpyrimidine, die in der 4-Position unter anderem eine Aminogruppe als Substituenten tragen können, wird in der EP-A-555478 beschrieben, daß sie das Lernvermögen und die Gedächtnisleistung verbessern.

15 Überraschend wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Pyrimidine der Formel I eine starke Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I,



I

in der

25 R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N und Aryl substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere

gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR<sup>7</sup> und S(O)<sub>m</sub> enthält und der durch einen

5 oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

10 Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N und Aryl substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O, NR<sup>7</sup> und S(O)<sub>m</sub> enthält und der

15 durch einen oder mehrere gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

oder

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R<sup>1</sup>

20 und R<sup>2</sup> tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O, NR<sup>7</sup> und S(O)<sub>m</sub> enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N, Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl und R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- substituiert sein kann;

25 R<sup>3</sup> für Aryl steht;

R<sup>4</sup> für (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

$R^5$  und  $R^6$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen oder die Gruppe  $R^5R^6N$  für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^5$  und  $R^6$  tragenden

- 5 Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe  $S(O)_m$  oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest  $R^7$  tragen kann;

10

$R^7$  für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, Hydroxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-,  $R^8R^9N-CO-(C_1-C_4)-alkyl-$ ,  $R^{10}-SO_2-$  oder Aryl steht, wobei  $R^7$  dann, wenn diese Gruppe an einem für  $R^1R^2N$  stehenden Piperazinorest steht, nicht für

- 15 carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- stehen kann;

$R^8$  und  $R^9$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen;

- 20  $R^{10}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl oder  $R^8R^9N$  steht;

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

- 25 Phenyl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH,  $-O-(C_1-C_4)-Alkyl$ ,  $-O-(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy,  $NH_2$ ,  $-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$ ,  $-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ ,  $-NH-CHO$ ,  $-NH-CO-(C_1-C_4)-Alkyl$ ,  $-CN$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-NH-(C_1-C_4)-Alkyl$ ,  $-CO-N((C_1-C_4)-Alkyl)_2$ ,  $-CO-OH$ ,  $-CO-O-(C_1-C_4)-Alkyl$ ,  $-CHO$  und  $-CO-(C_1-C_4)-Alkyl$  substituiert sein können;

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen

- 30 aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen

aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

m für 0, 1 oder 2 steht;

5

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig  $R^4$  für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht,  $R^3$  für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH,  $-O-R^{11}$  und  $CF_3$  substituiert sein kann,  $R^1R^2N$  für  $R^{11}-NH-$ ,  $(R^{11})_2N-$  oder  $R^{12}R^{13}N-(CH_2)_p-NH-$  steht, p für 2 oder 3 steht,  $R^{11}$  für gesättigtes unsubstituiertes  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht und  $R^{12}$  und  $R^{13}$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und  $R^{11}$  stehen oder die Gruppe  $R^{12}R^{13}N$  für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^{12}$  und  $R^{13}$  tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH,  $-O-R^{11}$  und  $CF_3$  substituiert sein kann.

Können Gruppen oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und können jeweils gleich oder verschieden sein.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen oder in Aminogruppen, oder wenn sie substituiert sind. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl,

Octyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, 3,3-Dimethylbutyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier neben gesättigten Alkylresten ausdrücklich auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, also Alkylreste, die eine oder mehrere Doppelbindungen und/oder eine oder mehrere  
5 Dreifachbindungen enthalten, zum Beispiel Alkenylreste und Alkinylreste.

Naturgemäß muß ein ungesättigter Alkylrest mindestens zwei Kohlenstoffatome enthalten, eine (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylgruppe zum Beispiel umfaßt also gesättigte (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylreste und ungesättigte (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylreste, ein (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest umfaßt gesättigte (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste und ungesättigte (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste. Beispiele für ungesättigte

10 Alkylreste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 2-Methyl-2-propenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest. Sind Alkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei oder drei, insbesondere durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Substituenten können sich an  
15 beliebigen Kohlenstoffatomen des Alkylrestes befinden.

Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder Cyclononyl, die alle auch wie angegeben substituiert sein können, zum Beispiel durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene (C<sub>1</sub>-  
20 C<sub>4</sub>)-Alkylreste, insbesondere durch Methyl, und/oder durch Hydroxy. Sind Cycloalkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei, drei oder vier, insbesondere durch einen oder zwei, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert. Beispiele für solche substituierten Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl, 4-  
25 Hydroxycyclohexyl, 4-Aminocyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Substituenten können sich an beliebigen Kohlenstoffatomen des Cycloalkylrestes befinden.

Carbocyclische Arylreste wie Phenylreste und Naphthylreste und Heteroarylreste, können, soweit nicht anders angegeben, unsubstituiert sein oder einen oder  
30 mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Soweit



nicht anders angegeben, können in diesen Resten als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten. Sind in Verbindungen der Formel I Nitrogruppen als Substituenten vorhanden, so können insgesamt nur bis zu zwei Nitrogruppen im Molekül vorhanden sein. Trägt ein

- 5 Arylrest wie zum Beispiel ein Phenylrest wiederum einen Phenylrest als Substituenten, so kann in letzterem der Benzolring auch wiederum unsubstituiert sein oder durch einen oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein, zum Beispiel durch Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyan,  
10 Hydroxycarbonyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy)carbonyl, Aminocarbonyl, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)amino und ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)carbonylamino.

- In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, in disubstituierten Phenylresten können sich  
15 die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position befinden. In trisubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Naphthyl kann 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl sein. In monosubstituierten 1-Naphthylresten kann sich der Substituent in der 2-  
20 Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position befinden, in monosubstituierten 2-Naphthylresten in der 1-Position, der 3-Position, der 4-Position, der 5-Position, der 6-Position, der 7-Position oder der 8-Position. Auch in mehrfach substituierten Naphthylresten, zum Beispiel zweifach oder dreifach substituierten Naphthylresten, können sich die Substituenten  
25 in allen möglichen Positionen befinden.

- Soweit nicht anders angegeben, leiten sich Heteroarylreste, Reste von gesättigten heterocyclischen Ringen und Reste von Ringen, die von zwei an ein Stickstoffatom gebundenen Gruppen zusammen mit diesem Stickstoffatom gebildet werden,  
30 bevorzugt von Heterocyclen ab, die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthalten, besonders bevorzugt von Heterocyclen,

die ein oder zwei oder drei, insbesondere ein oder zwei, gleiche oder verschiedene Ringheteroatome enthalten. Soweit nicht anders angegeben, können die Heterocyclen monocyclisch oder polycyclisch sein, zum Beispiel monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch. Bevorzugt sind sie monocyclisch oder bicyclisch, insbesondere monocyclisch. Die einzelnen Ringe enthalten bevorzugt 5, 6 oder 7 Ringglieder. Beispiele für monocyclische und bicyclische heterocyclische Systeme, von denen sich in den Verbindungen der Formel I vorkommende Reste ableiten können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Dioxol, 1,3-Oxazol, 1,2-Oxazol, 1,3-Thiazol, 1,2-Thiazol, Tetrazol, Pyridin, 10 Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Thiopyran, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, 1,3-Oxazepin, 1,3-Thiazepin, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, 15 Thienothiophene, 1,8-Naphthyridin und andere Naphthyridine, Pteridin, oder Phenothiazin, alle jeweils in gesättigter Form (Perhydro-Form) oder in teilweise ungesättigter Form (zum Beispiel Dihydro-Form und Tetrahydro-Form) oder in maximal ungesättigter Form, soweit die betreffenden Formen bekannt und stabil sind. Zu den in Betracht kommenden Heterocyclen gehören somit beispielsweise auch die gesättigten Heterocyclen Pyrrolidin, Piperidin, Perhydroazepin 20 (Hexamethylenimin), Piperazin, Morpholin, 1,3-Thiazolidin und Thiomorpholin. Der Sättigungsgrad von heterocyclischen Gruppen ist bei den einzelnen Definitionen angegeben. Ungesättigte Heterocyclen können zum Beispiel eine, zwei oder drei Doppelbindungen im Ringsystem enthalten. 5-Ringe und 6-Ringe in monocyclischen und polycyclischen Heterocyclen können insbesondere auch aromatisch sein. 25

Heterocyclische Reste können über jedes geeignete Ringkohlenstoffatom gebunden sein. Stickstoffheterocyclen, zum Beispiel Pyrrol, Imidazol, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, 1,3-Thiazolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin etc., 30 können auch über jedes geeignete Ringstickstoffatom gebunden sein, insbesondere, wenn der betreffende Stickstoffheterocyclus an ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

Beispielsweise kann ein Thienylrest als 2-Thienylrest oder 3-Thienylrest vorliegen, ein Furanrest als 2-Furylrest oder 3-Furylrest, ein Pyridylrest als 2-Pyridylrest, 3-Pyridylrest oder 4-Pyridylrest, ein Piperidinrest als 1-Piperidinyrest (= Piperidinorest), 2-Piperidinyrest, 3-Piperidinyrest oder 4-Piperidinyrest, ein (Thio)Morpholinrest als 2-(Thio)Morpholinyrest, 3-(Thio)Morpholinyrest oder 4-(Thio)Morpholinyrest (= (Thio)Morpholinorest). Ein Rest, der sich vom 1,3-Thiazol ableitet, kann über die 2-Position, die 3-Position, die 4-Position oder die 5-Position gebunden sein, ein Rest, der sich vom Imidazol ableitet, über die 1-Position, die 2-Position, die 4-Position oder die 5-Position.

10

Soweit nicht anders angegeben, können die heterocyclischen Gruppen unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, zum Beispiel einen, zwei, drei oder vier, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Die Substituenten in Heterocyclen können sich in beliebigen Positionen befinden, beispielsweise in einem 2-Thienylrest oder 2-Furylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 3-Thienylrest oder 3-Furylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position, in einem 2-Pyridylrest in der 3-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 3-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 4-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position, in einem 4-Pyridylrest in der 2-Position und/oder in der 3-Position und/oder in der 5-Position und/oder in der 6-Position.

Soweit nicht anders angegeben, können als Substituenten zum Beispiel die in der Definition der Gruppe Aryl angegebenen Substituenten auftreten, im Falle von gesättigten oder teilweise ungesättigten Heterocyclen als weitere Substituenten auch die Oxogruppe und die Thioxogruppe. Substituenten an einem Heterocyclen wie auch Substituenten an einem Carbocyclen können auch einen Ring bilden, es können also an ein Ringsystem weitere Ringe ankondensiert sein, so daß zum Beispiel cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder benzo-kondensierte Ringe vorliegen können. Soweit nicht anders angegeben, kommen als Substituenten an einem substituierbaren Stickstoffatom eines Heterocyclen zum Beispiel unsubstituierte und substituierte (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylreste, Arylreste, Acylreste wie

-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder -CO-Aryl, oder Sulfonylreste wie -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder -SO<sub>2</sub>-Aryl in Betracht. Geeignete Schwefelheterocyclen können auch als S-Oxide oder S,S-Dioxide vorliegen, das heißt, sie können an Stelle eines Schwefelatoms die Gruppe S(=O) oder die Gruppe S(=O)<sub>2</sub> enthalten. Geeignete Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide oder als Quartärsalze mit einem von einer physiologisch verträglichen Säure abgeleiteten Anion als Gegenion vorliegen. Pyridylreste können zum Beispiel als Pyridin-N-oxide vorliegen.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

10

Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I. In den Verbindungen der Formel I enthaltene Asymmetriezentren können alle unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Enantiomeren und

15 Diastereomeren, ebenso Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als linksdrehende als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen

20 Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie, zum Beispiel an Doppelbindungen oder Cycloalkylgruppen, sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch

25 Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines

30 Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese. Bei Vorliegen von beweglichen

Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Verträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung

in Arzneimitteln eignen, aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

- 5 Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I wie zum Beispiel Ester und Amide, und Pro-Drugs und aktive Metabolite.
- 10 Bevorzugt steht  $R^1$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann, oder für  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Bevorzugt steht  $R^2$  für
- 15 Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann, oder für  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann. Besonders bevorzugt ist es, wenn  $R^1$  für
- 20  $(C_1-C_8)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl steht und  $R^2$  für Wasserstoff steht oder wenn  $R^1$  und  $R^2$  für gleiches oder verschiedenes  $(C_1-C_8)$ -Alkyl stehen, wobei alle Reste unsubstituiert oder wie angegeben substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt ist, wenn  $R^1$  für  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino
- 25 substituiert sein kann, steht, und  $R^2$  für Wasserstoff steht. Wenn  $R^1$  für  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder für den Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene Hetero-Ringglieder aus der
- 30 Reihe O,  $NR^7$  und  $S(O)_m$  enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder

verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-substituiert sein kann, steht, dann steht R<sup>2</sup> bevorzugt für Wasserstoff. Ein für R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> stehender Alkylrest ist bevorzugt ein unsubstituierter oder substituierter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest. Ein für R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> stehender (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkylrest ist bevorzugt ein  
5 unsubstituierter oder substituierter (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylrest.

Neben den vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ist es weiterhin bevorzugt, wenn die Gruppe R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten  
10 heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)<sub>m</sub> oder ein einen Rest R<sup>7</sup> tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N, Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl und  
15 R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- substituiert sein kann. Ein für R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N stehender Rest eines heterocyclischen Ringes leitet sich bevorzugt von einem 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring ab, besonders bevorzugt vom Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin (und seinem S-Oxid und S,S-Dioxid) oder Piperazin, die  
20 alle wie angegeben substituiert sein können, ganz besonders bevorzugt vom unsubstituierten Piperidin, Morpholin oder Thiomorpholin (und seinem S-Oxid und S,S-Dioxid) oder vom N-Methylpiperazin.

Die für R<sup>3</sup> stehende Arylgruppe steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für substituiertes Phenyl, ganz  
25 besonders bevorzugt für Phenyl, das durch einen oder zwei der oben für Aryl angegebenen Substituenten substituiert ist. Speziell bevorzugt steht R<sup>3</sup> für Phenyl, das durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist, darüber hinaus bevorzugt für Phenyl, das durch Chlor oder Methyl substituiert ist. Der Substituent in einer für R<sup>3</sup> stehenden  
30 einfach substituierten Phenylgruppe steht bevorzugt in der para-Position.

R<sup>4</sup> steht bevorzugt für (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, besonders bevorzugt für geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, zum Beispiel n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert-Butyl.

- 5 Aryl steht bevorzugt für Phenyl oder 5-gliedriges oder 6-gliedriges monocyclisches Heteroaryl mit einem oder zwei, insbesondere einem Heteroatom aus der Reihe N, O und S, die wie angegeben substituiert sein können, besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Pyridyl, Thienyl oder Furyl, ganz besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl  
10 oder unsubstituiertes Pyridyl.

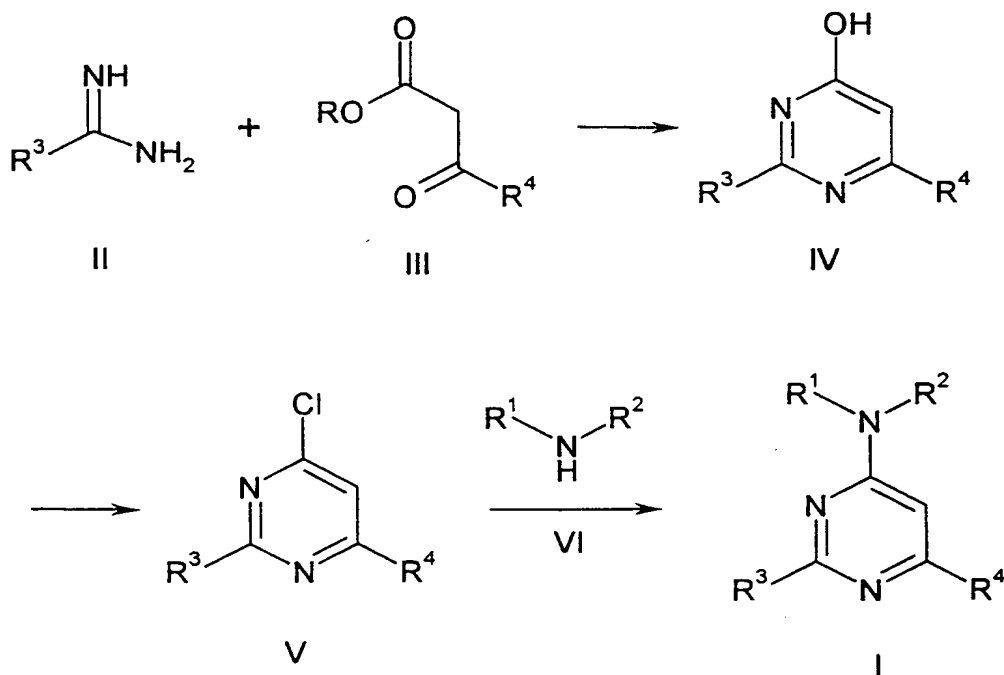
- Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen Gegenstand der vorliegenden Erfindung  
15 sind. Auch von allen bevorzugten Verbindungen der Formel I umfaßt die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der  
20 Verbindungen der Formel I, die im folgenden erläutert sind und nach denen die erfindungsgemäßen Verbindungen erhältlich sind. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann erfolgen, indem zunächst in an sich bekannter Weise ein Amidin der Formel II mit einem in der 3-Position einen Rest R<sup>4</sup> tragenden 3-Oxopropionsäureester der Formel III zu einem 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV  
25 umgesetzt wird. R in der Formel III steht zum Beispiel für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl wie Methyl oder Ethyl. Das Hydroxypyrimidin der Formel IV wird anschließend aktiviert, zum Beispiel durch Überführung in ein 4-Halogenpyrimidin. Beispielsweise läßt sich die Verbindung der Formel IV durch Umsetzung mit einem Phosphorhalogenid wie Phosphoroxychlorid in das 4-Chlorpyrimidin der Formel V überführen. Durch  
30 Umsetzung der Verbindung der Formel V (oder eines anderen reaktiven Derivats des Hydroxypyrimidins) mit dem gewünschten Amin der Formel VI wird dann unter



Austausch des Chlors gegen die Aminogruppe die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I erhalten. Geeignete Lösungsmittel für diese Austauschreaktion sind zum Beispiel Wasser, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-

- 5 Methylpyrrolidon (NMP), oder Kohlenwasserstoffe oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol.



- 10 Die Umsetzungen zur Synthese der Verbindungen der Formel I können in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Bevorzugt sind Reaktionstemperaturen von 20°C bis 150°C. Die Umsetzungen können durch Zusatz von geeigneten Basen wie zum Beispiel Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumalkoholaten, Triethylamin oder Pyridin beschleunigt werden,
- 15 im ersten und im letzten Schritt zusätzlich auch durch einen Überschuß an Amidin der Formel II bzw. Amin der Formel VI. An Stelle der freien Amidine der Formel II können auch die entsprechenden Amidiniumsalze eingesetzt werden. In diesem Falle ist es besonders günstig, den ersten Schritt unter Zusatz von Basen durchzuführen. Die Zwischenstufen der Formel IV und V und die Endverbindungen

der Formel I können aus dem jeweiligen Reaktionsgemisch nach gängigen Verfahren wie Kristallisation, Sublimation, Chromatographie oder Destillation abgetrennt und gewünschtenfalls gereinigt werden, je nach den Umständen des Einzelfalles können die Zwischenstufen aber auch ohne Zwischenisolierung weiter  
5 umgesetzt werden. In den erhaltenen Verbindungen können zudem funktionelle Gruppen umgewandelt werden. Beispielsweise können Thioethergruppierungen durch Oxidation mit einer Peroxyverbindung wie 3-Chlorperbenzoesäure oder Monoperoxyphthalsäure oder Wasserstoffperoxid in Sulfone oder Sulfoxide umgewandelt werden, oder es können Carbonsäureestergruppen zu den  
10 Carbonsäuren verseift werden.

Alle Reaktionen zur Synthese der Verbindungen der Formel I sind dem Fachmann an sich wohl bekannt und können unter Standardbedingungen nach oder analog zu Literaturvorschriften durchgeführt werden, wie sie zum Beispiel in Houben-Weyl,  
15 Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, beschrieben sind. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalles kann es bei der Synthese der Verbindungen der Formel I zur Vermeidung von Nebenreaktionen auch vorteilhaft oder notwendig sein, bestimmte funktionelle Gruppen vorübergehend durch die Einführung von  
20 Schutzgruppen zu blockieren und später dann wieder freizusetzen oder funktionelle Gruppen zunächst in Form von Vorstufen einzusetzen, aus denen in einem späteren Schritt dann die gewünschte funktionelle Gruppe erzeugt wird. Solche Synthesestrategien und die für den Einzelfall geeigneten Schutzgruppen oder Vorstufen sind dem Fachmann bekannt. Die Ausgangsamidine der Formel II oder  
25 deren Salze, die Oxoester der Formel III und die Amine der Formel VI sind kommerziell erhältlich oder können nach oder analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung  
30 der löslichen Guanylatcyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die

mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verursacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten

5 beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt

10 werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der  
15 Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei Leberzirrhose sowie zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als

20 Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre  
25 Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate (oder pharmazeutische Zusammensetzungen), die eine wirksame Dosis mindestens einer  
30 Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon als aktiven Bestandteil und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, das heißt

einen oder mehrere übliche pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe und/oder Hilfsstoffe (oder Zusatzstoffe), enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen,  
5 Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapselformen, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder  
10 Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt  
15 zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg, Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze, je nach der Art des Präparats und der vorgesehenen  
20 Verwendung kann die Menge des enthaltenen Wirkstoffs aber auch größer sein. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in  
25 Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0.5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I  
30 und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Hilfsstoffe oder Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks-, Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden.

Im allgemein n ist eine Tagesdosis von etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0.3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung der angestrebten Wirkung angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis  
5 verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

- 10 Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke,  
15 zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zellproben oder Gewebeproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben erwähnt, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

20

## Beispiele

### Beispiel 1

- 25 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin

Eine Mischung aus 19.1 g 4-Chlorbenzamidin-hydrochlorid, 15.8 g 4-Methyl-3-oxopentansäureethylester, 11.2 g Kalium-tert-butylat und 200 ml Ethanol wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abgesaugt, mit Wasser und mit wenig Ethanol gewaschen und im Vakuum

- 30 bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 12.5 g.

Schmp.: 164°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 2

- 5 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 258°C

Beispiel 3

2-(4-Chlorphenyl)-6-tert-butyl-4-hydroxy-pyrimidin; Schmp.: 193°C

10 Beispiel 4

2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 306°C

Beispiel 5

2-(4-Methylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 164°C

15

Beispiel 6

2-(3,5-Dichlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 203°C

Beispiel 7

- 20 2-(4-Aminocarbonyl-phenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 294°C

Beispiel 8

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin

- 25 Die Mischung aus 12 g 2-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin und 35 ml Phosphoroxychlorid wurde 3 Stunden unter Rühren auf 90°C erhitzt. Der größte Teil des Phosphoroxychloridüberschusses wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wurde auf 100 ml Eiswasser gegeben und verrührt. Der sich bildende feste weiße Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.  
Ausbeute: 11.4 g.

- 30 Schmp.: 74°C

Analog wurden hergestellt:

Beispiel 9

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-trifluormethyl-pyrimidin; Schmp.: 76°C

5

Beispiel 10

4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-tert-butyl-pyrimidin; Schmp.: 93°C

Beispiel 11

10 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-pyrimidin; Schmp.: 127°C

Beispiel 12

4-Chlor-2-(4-methylphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: Öl

15 Beispiel 13

4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.: 59°C

Beispiel 14

20 4-Chlor-2-(4-cyanphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin vom Schmp. 114°C wurde in analoger Reaktion ausgehend von 2-(4-Aminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrimidin erhalten.

Beispiel 15

25 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-((2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-amino)-pyrimidin-dihydrochlorid

Eine Mischung aus 534 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 1.8 g 4-Amino-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin wurde 2 Stunden unter Rühren auf 150°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, im Vakuum  
30 getrocknet und in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Durch Zusatz von



Chlorwasserstoff wurde die Titelverbindung gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.8 g.

Schmp.: 359°C

#### 5 Beispiel 16

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-morpholino-pyrimidin

Eine Mischung aus 267 mg 4-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-6-isopropyl-pyrimidin und 522 mg Morpholin wurde 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 ml Wasser zugefügt, die Mischung gerührt, der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei

10 50°C getrocknet. Ausbeute: 0.28 g.

Schmp.: 123°C

Analog den Beispielen 15 und 16 wurden die folgenden Verbindungen der Formel I hergestellt. Wenn in der Spalte "Schmp." eine Säure angegeben ist, wurde die

15 Verbindung in Form des Säureadditionssalzes mit der angegebenen Säure erhalten. Die Angabe "2HCl" bedeutet, daß die Verbindung als Dihydrochlorid erhalten wurde.

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
17	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Öl
18	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	(2-Ethylthio-ethyl)-amino	114 (HCl)
19	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	128 (2HCl)
20	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	119
21	Isopropyl	2-Pyridyl	Benzyl-amino	150
22	Isopropyl	2-Pyrazinyl	Thiomorpholino	107

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
23	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
24	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Cyclopentyl-amino	66
25	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
26	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
27	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	292 (2HCl)
28	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Piperidino	75
29	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Pyrrolidino	215 (HCl)
30	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	215 (HCl)
31	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	213 (HCl)
32	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Butyl-amino	Öl
33	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-ethyl-amino	Öl
34	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-butyl-amino	165 (HCl)
35	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-propyl-amino	176 (HCl)

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
36	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-allyl-amino	118
37	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	127 (HCl)
38	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	68
39	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Benzyl-amino	108
40	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	152 (HCl)
41	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Ethylmercapto-ethyl)-amino	148 (HCl)
42	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(3-Morpholino-propyl)-amino	245 (2HCl)
43	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	N-(Ethyl)-N-(benzyl)-amino	Öl
44	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	189
45	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	1,3-Thiazolidin-3-yl	77
46	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino	150
47	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Benzyl-piperazino	265 (2HCl)
48	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-((Isopropylamino-carbonyl)-methyl)-piperazino	133
49	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	122

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
50	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(2-Methoxy-ethyl)-amino	94
51	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	143
52	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Morpholino	136
53	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-(Dimethylamino-sulfonyl)-piperazino	168
54	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl)-amino	142
55	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Morpholino	193
56	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	167
57	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	130
58	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-(Imidazol-1-yl)-propyl)-amino	154
59	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-amino	103 (HCl)
60	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Carboxy-1,3-thiazolidin-3-yl	113
61	Isopropyl	2-Thienyl	Pyrrolidino	74
62	Isopropyl	2-Thienyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	103
63	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-ethyl-amino	132
64	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Butyl-amino	95 (HCl)

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
65	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	175
66	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Thiomorpholino	119
67	Isopropyl	4-Pyridyl	Butyl-amino	101
68	Isopropyl	4-Pyridyl	(3-Phenyl-propyl)-amino	Harz
69	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-propyl-amino	72
70	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopropyl-amino	Öl
71	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	181
72	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	3,3-Dimethyl-piperidino	Öl
73	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	4-Methyl-piperazino	108
74	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	Morpholino	184
75	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	151
76	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	164
77	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	174
78	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	(2-Hydroxy-ethyl)-amino	88
79	Isopropyl	3,5-Dichlor-phenyl	Butyl-amino	190 (HCl)

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
80	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Di-ethyl-amino	Öl
81	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Morpholino	138
82	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Thiomorpholino	130
83	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	4-Methyl-piperazino	123
84	Isopropyl	3,5-Dichlor- phenyl	Di-propyl-amino	Öl
85	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Di-propyl-amino	Öl
86	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Di-ethyl-amino	180 (HCl)
87	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	(3-Hydroxy-propyl)-amino	86
88	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Butyl-amino	Öl
89	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Morpholino	95
90	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	Thiomorpholino	107
91	Isopropyl	4-Methyl- phenyl	4-Methyl-piperazino	70
92	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	N-(Ethyl)-N-(butyl)-amino	Öl
93	Isopropyl	4-Chlor- phenyl	N-(Methyl)-N-(butyl)-amino	Öl

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
94	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	166
95	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	4-(2-Pyridyl)-piperazino	174
96	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl
97	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	Öl
98	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
99	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	192
100	Isopropyl	4-Methyl-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	Öl
101	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	117
102	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
103	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
104	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	cis-2,6-Dimethyl-morpholino	114
105	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Diisopropylamino-ethyl)-amino	219 (2HCl)
106	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazino	227 (2HCl)
107	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-amino	250 (2HCl)

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
108	Phenyl	4-Chlor-phenyl	cis/trans-2,6-Dimethyl-morpholino	187
109	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	Öl
110	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Di-(2-methoxy-ethyl)-amino	Öl
111	Phenyl	4-Chlor-phenyl	4-Aminocarbonyl-piperidino	204
112	Phenyl	4-Chlor-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	126
113	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	93
114	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(3-Methoxy-propyl)-amino	70
115	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Butyl-amino	89
116	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Cyclopentyl-amino	141
117	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	101
118	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	(3-Pyridyl-methyl)-amino	149
119	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Di-propyl-amino	80
120	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Perhydroazepin-1-yl	117
121	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	Morpholino	224



Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
122	Isopropyl	4-Cyan-phenyl	4-Methyl-piperazino	152
123	Isopropyl	2-Methyl-thiazol-4-yl	Di-propyl-amino	Öl
124	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentyl-amino	82
125	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	138
126	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Amino-cyclohexyl)-amino	128
127	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(cis/trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
128	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(4-Methyl-cyclohexyl)-amino	Öl
129	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	N-(Cyclohexyl)-N-(methyl)-amino	88
130	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-amino	Öl
131	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(trans-2-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	Öl
132	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	Cyclopentyl-amino	89
133	tert-Butyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	173
134	CF <sub>3</sub>	4-Chlor-phenyl	Cyclopentyl-amino	99
135	Phenyl	4-Chlor-phenyl	(trans-4-Hydroxy-cyclohexyl)-amino	95

Bsp. Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> N	Schmp. (°C)
136	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	4-Hydroxy-piperidino	121
137	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(4-Hydroxy-butyl)-amino	Öl
138	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	(Benzimidazol-2-yl-methyl)-amino	112
139	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclobutyl-amino	70
140	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	Cyclononyl-amino	Öl
141	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	3-Diethylaminocarbonyl-piperidino	Öl
142	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	((R)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl
143	Isopropyl	4-Chlor-phenyl	((S)-1-Phenyl-ethyl)-amino	Öl

## Beispiel 144

2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin

- 5 0.25 g 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-thiomorpholino-pyrimidin wurden in 1 ml Eisessig gelöst und mit 0.068 ml einer 35 %igen Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wurde zweimal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Der
- 10 Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 0.18 g.  
Schmp.: 171°C

Analog wurden die folgenden Sulfoxide und Sulfone hergestellt:

Beispiel 145

- 5 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1,1-dioxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.:  
226°C

Beispiel 146

- 10 2-(4-Chlorphenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-1,3-thiazolidin-1-yl)-pyrimidin; Schmp.:  
128°C

Beispiel 147

- 15 2-(4-Chlorphenyl)-4-((2-ethylsulfinyl-ethyl)-amino)-6-isopropyl-pyrimidin; Schmp.:  
103°C

Beispiel 148

6-Isopropyl-2-(4-methylphenyl)-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.: 152°C

Beispiel 149

- 20 2-(3,5-Dichlor-phenyl)-6-isopropyl-4-(1-oxo-thiomorpholino)-pyrimidin; Schmp.:  
187°C

Pharmakologische Untersuchungen

25

Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

- 30 Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von  
Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und  
Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit  
Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu

wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt.

- Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in
- 5 Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin(TEA)-Puffer (pH 7.5), 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0.1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit
- 10 DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration c an Prüfsubstanz im Testansatz 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration im Testansatz betrug 5 % (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37°C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagenz (50 mM EDTA, pH 8.0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde
- 15 entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC
- 20 durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel

$$\text{n-fache Stimulierung} = [\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}} / [\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}).$$

- 25 Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung des	n-fache Stimulation
Beispiels Nr.	bei c = 50 µM

Verbindung des Beispiels Nr.	n-fache Stimulation bei $c = 50 \mu\text{M}$
---------------------------------	---

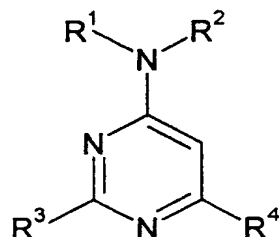
25	28
29	>4
30	>4
32	>4
33	>16
34	>4
35	>16
36	>8
38	>8
43	>4
44	>4
45	>4
52	>8
63	>8
66	>4
69	>4
77	30
79	>4
80	>16
81	>4
82	>4
84	>16
85	>16
86	>16
88	>8
89	>8
90	>16

Verbindung des Beispiels Nr.	n-fache Stimulation bei $c = 50 \mu\text{M}$
97	>16
98	>8
99	>4
100	>8
112	>8
124	>16
125	32
133	>16
137	>16

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,

5



in der

$R^1$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene

- 10 Substituenten aus der Reihe Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann,  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene
- 15 Hetero-Ringglieder aus der Reihe O,  $NR^7$  und  $S(O)_m$  enthält und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkyl- substituiert sein kann, steht;

und

$R^2$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder

- 20 verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-,  $R^5R^6N$  und Aryl substituiert sein kann,  $(C_3-C_9)$ -Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, oder den Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes, der ein oder zwei gleiche oder
- 25 verschiedene Hetero-Ringglieder aus der Reihe O,  $NR^7$  und  $S(O)_m$  enthält und der

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- substituiert sein kann, steht;

oder

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis

- 5 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> tragenden Stickstoffatom ein weiteres Hetero-Ringglied aus der Reihe O, NR<sup>7</sup> und S(O)<sub>m</sub> enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N, Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl und R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- substituiert sein
- 10 kann;

R<sup>3</sup> für Aryl steht;

R<sup>4</sup> für (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl oder Aryl steht;

15

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen oder die Gruppe R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> tragenden

- 20 Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)<sub>m</sub> oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der an Ringkohlenstoffatomen einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino tragen kann und an einem Ringstickstoffatom einen Rest R<sup>7</sup> tragen kann;

25

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, Hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, Hydroxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, R<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>- oder Aryl steht, wobei R<sup>7</sup> dann, wenn diese Gruppe an einem für R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N stehenden Piperazinorest steht, nicht für

- 30 carbocyclisches Aryl oder carbocyclisches Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- stehen kann;



$R^8$  und  $R^9$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen;

$R^{10}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Aryl oder  $R^8R^9N$  steht;

5

Aryl für Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl steht, die alle durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylendioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -CN, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -CO-OH, -CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -CHO und -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können;

10

Heteroaryl für den Rest eines monocyclischen 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus oder eines bicyclischen 8-gliedrigen bis 10-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, die jeweils ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe N, O und S enthalten;

15

m für 0, 1 oder 2 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze,

20

wobei Verbindungen der Formel I ausgeschlossen sind, in denen gleichzeitig  $R^4$  für tert-Butyl oder Trifluormethyl steht,  $R^3$  für Phenyl steht, das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O- $R^{11}$  und CF<sub>3</sub> substituiert sein kann,  $R^1R^2N$  für  $R^{11}$ -NH-, ( $R^{11}$ )<sub>2</sub>N- oder  $R^{12}R^{13}N$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH- steht, p für 2 oder 3 steht,  $R^{11}$  für gesättigtes unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht und  $R^{12}$  und  $R^{13}$  für gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Wasserstoff und  $R^{11}$  stehen oder die Gruppe  $R^{12}R^{13}N$  für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste  $R^{12}$  und  $R^{13}$  tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-

25

30

Ringglied noch ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen Arylrest oder durch einen Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylrest substituiert sein kann, wobei die Arylgruppe durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Halogen, OH, -O-R<sup>11</sup> und CF<sub>3</sub> substituiert  
5 sein kann.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; und

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N und Aryl substituiert sein kann, oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht; oder

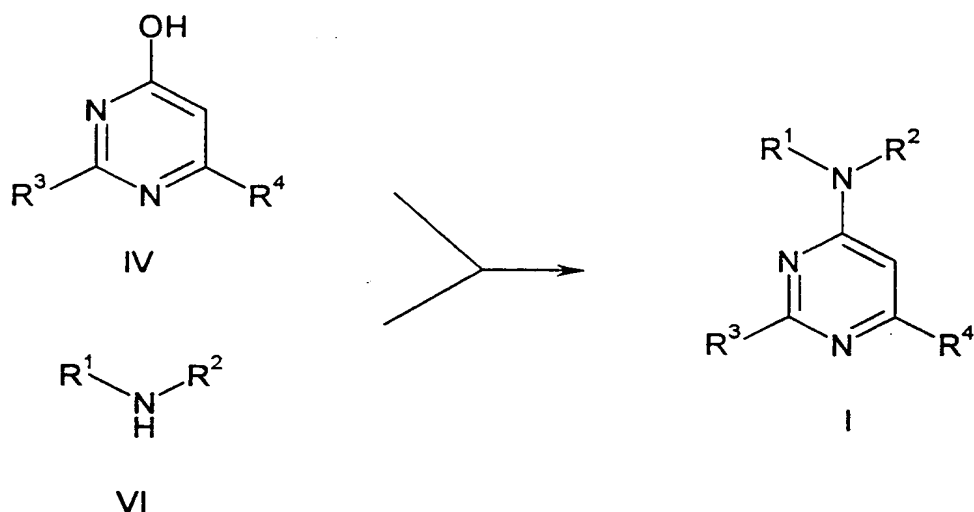
R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N für einen über ein Ringstickstoffatom gebundenen Rest eines 5-gliedrigen, 6-gliedrigen oder 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ringes steht, der neben dem die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> tragenden Stickstoffatom als weiteres Hetero-Ringglied noch ein Sauerstoffatom, eine Gruppe S(O)<sub>m</sub> oder ein einen Rest R<sup>7</sup> tragendes Stickstoffatom enthalten kann und der durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N, Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl und R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO- substituiert sein  
25 kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin,

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N  
30

- und Aryl substituiert sein kann, oder für (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für gleiches oder verschiedenes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N und Aryl substituiert sein kann; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 10 4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R<sup>1</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-Cycloalkyl, das durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy und Amino substituiert sein kann, steht, und R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 15 5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N für einen unsubstituierten oder substituierten Rest aus der Reihe Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino (und dessen S-Oxid und S,S-Dioxid) und Piperazino steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 20 6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin R<sup>3</sup> für substituiertes Phenyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 25 7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, worin R<sup>4</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, und ihre physiologisch verträglichen Salze.
- 30

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein 4-Hydroxypyrimidin der Formel IV aktiviert wird und dann mit einem Amin der Formel VI umgesetzt wird,



- wobei R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 7 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel.
10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.
11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Aktivatoren der löslichen Guanylatcyclyase.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05636

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04 C07D403/12  
A61K31/505 A61K31/506 A61P9/10 A61P13/12 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	DE 197 44 027 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 8 April 1999 (1999-04-08) cited in the application the whole document	1-12
P,A	DE 197 56 388 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application the whole document	1-12
P,A	EP 0 908 456 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 14 April 1999 (1999-04-14) cited in the application the whole document	1-12
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 1999

Date of mailing of the international search report

10/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05636

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 055 693 A (CIBA GEIGY AG) 7 July 1982 (1982-07-07) cited in the application examples 24-29 ---	1-12
A	EP 0 555 478 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 18 August 1993 (1993-08-18) cited in the application the whole document ---	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 542 (C-1261), 17 October 1994 (1994-10-17) & JP 06 192252 A (NISSAN CHEM IND LTD), 12 July 1994 (1994-07-12) See all examples, in particular pages 9-13, Page 15/16, 29/30, 38-41 abstract ---	1-8
X	DE 40 34 762 A (HOECHST AG) 7 May 1992 (1992-05-07) See table 1, Nr 1, 4, 6-11, 14, 45 ---	1-8
X	NIKOLAENKOVA E B ET AL: "Synthesis of 4,6-bis(1H,1,2,3-triazolyl)pyrimidines by the reaction of 4,6-diazido-2-(methoxyphenyl)pyrimidine with compounds containing a reactive methylene group" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. (N. Y.) (CHCCAL, 00093122); 1998; VOL. 33 (8); PP. 968-972, XP002123827 Russian Academy of Sciences; Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch; novosibirsk; 630090; Russia (RU) See Compound Nr VIa ---	1-8
P, A	WO 98 37079 A (MORRISSEY MICHAEL M ; PARADKAR VIDYADHAR MADHAV (US); DAVEY DAVID D) 27 August 1998 (1998-08-27) See Compounds of formula VIIb, VIIa the whole document -----	1-12



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19744027 A	08-04-1999	NONE	
DE 19756388 A	24-06-1999	AU 2270899 A WO 9932460 A	12-07-1999 01-07-1999
EP 0908456 A	14-04-1999	DE 19744026 A AU 8791298 A CA 2249542 A CN 1214339 A CZ 9803205 A PL 329042 A	08-04-1999 22-04-1999 06-04-1999 21-04-1999 14-04-1999 12-04-1999
EP 0055693 A	07-07-1982	AT 32065 T AU 558710 B AU 7884081 A BG 37221 A BR 8108383 A CA 1220953 A CS 8109672 A DD 202798 A DE 3176621 A DK 571281 A, B, ES 508254 A GR 76379 A IL 64612 A IN 159209 A LV 5152 A MX 6720 E NZ 199360 A OA 6972 A PH 19369 A PT 74181 A PT 74181 B RO 83451 A SU 1482505 A US 4493726 A US 4674229 A YU 305881 A ZW 30681 A JP 1634449 C JP 2053402 B JP 61246102 A JP 1417415 C JP 57131702 A JP 62025641 B LT 2607 R ZA 8108852 A	15-02-1988 05-02-1987 01-07-1982 15-04-1985 13-10-1982 28-04-1987 15-08-1985 05-10-1983 25-02-1988 24-06-1982 01-11-1982 06-08-1984 30-09-1988 11-04-1987 10-10-1993 07-11-1985 11-04-1986 31-07-1983 02-04-1986 02-01-1982 04-01-1985 21-02-1984 23-05-1989 15-01-1985 23-06-1987 30-04-1984 14-07-1982 20-01-1992 16-11-1990 01-11-1986 22-12-1987 14-08-1982 04-06-1987 25-03-1994 29-12-1982
EP 0555478 A	18-08-1993	AU 8405991 A CA 2090027 A CN 1059908 A WO 9204333 A US 5589477 A	30-03-1992 01-03-1992 01-04-1992 19-03-1992 31-12-1996
JP 06192252 A	12-07-1994	NONE	
DE 4034762 A	07-05-1992	NONE	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837079 A	27-08-1998	AU 6174998 A	09-09-1998

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05636

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/12 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04 C07D403/12  
A61K31/505 A61K31/506 A61P9/10 A61P13/12 A61P11/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	DE 197 44 027 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 8. April 1999 (1999-04-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-12
P, A	DE 197 56 388 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 24. Juni 1999 (1999-06-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-12
P, A	EP 0 908 456 A (HOECHST MARION ROUSSEL DE GMBH) 14. April 1999 (1999-04-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. November 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scruton-Evans, I

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 055 693 A (CIBA GEIGY AG) 7. Juli 1982 (1982-07-07) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 24-29 ---	1-12
A	EP 0 555 478 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 18. August 1993 (1993-08-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 18, no. 542 (C-1261), 17. Oktober 1994 (1994-10-17) & JP 06 192252 A (NISSAN CHEM IND LTD), 12. Juli 1994 (1994-07-12) siehe alle Beispiele, insbesondere Seiten 9-13, Seite 15/16, 29/30, 38-41 Zusammenfassung ---	1-8
X	DE 40 34 762 A (HOECHST AG) 7. Mai 1992 (1992-05-07) siehe Tabelle 1, Nr 1, 4, 6-11, 14, 45 ---	1-8
X	NIKOLAENKOVA E B ET AL: "Synthesis of 4,6-bis(1H,1,2,3-triazolyl)pyrimidines by the reaction of 4,6-diazido-2-(methoxyphenyl)pyrimidine with compounds containing a reactive methylene group" CHEM. HETEROCYCL. COMPD. (N. Y.) (CHCCAL,00093122);1998; VOL.33 (8); PP.968-972, XP002123827 Russian Academy of Sciences;Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch; novosibirsk; 630090; Russia (RU) siehe Verbindung Nr VIa ---	1-8
P, A	WO 98 37079 A (MORRISSEY MICHAEL M ;PARADKAR VIDYADHAR MADHAV (US); DAVEY DAVID D) 27. August 1998 (1998-08-27) siehe Verbindungen der Formel VIIb, VIIa das ganze Dokument -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05636

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19744027 A	08-04-1999	KEINE	
DE 19756388 A	24-06-1999	AU 2270899 A WO 9932460 A	12-07-1999 01-07-1999
EP 0908456 A	14-04-1999	DE 19744026 A AU 8791298 A CA 2249542 A CN 1214339 A CZ 9803205 A PL 329042 A	08-04-1999 22-04-1999 06-04-1999 21-04-1999 14-04-1999 12-04-1999
EP 0055693 A	07-07-1982	AT 32065 T AU 558710 B AU 7884081 A BG 37221 A BR 8108383 A CA 1220953 A CS 8109672 A DD 202798 A DE 3176621 A DK 571281 A, B, ES 508254 A GR 76379 A IL 64612 A IN 159209 A LV 5152 A MX 6720 E NZ 199360 A OA 6972 A PH 19369 A PT 74181 A PT 74181 B RO 83451 A SU 1482505 A US 4493726 A US 4674229 A YU 305881 A ZW 30681 A JP 1634449 C JP 2053402 B JP 61246102 A JP 1417415 C JP 57131702 A JP 62025641 B LT 2607 R ZA 8108852 A	15-02-1988 05-02-1987 01-07-1982 15-04-1985 13-10-1982 28-04-1987 15-08-1985 05-10-1983 25-02-1988 24-06-1982 01-11-1982 06-08-1984 30-09-1988 11-04-1987 10-10-1993 07-11-1985 11-04-1986 31-07-1983 02-04-1986 02-01-1982 04-01-1985 21-02-1984 23-05-1989 15-01-1985 23-06-1987 30-04-1984 14-07-1982 20-01-1992 16-11-1990 01-11-1986 22-12-1987 14-08-1982 04-06-1987 25-03-1994 29-12-1982
EP 0555478 A	18-08-1993	AU 8405991 A CA 2090027 A CN 1059908 A WO 9204333 A US 5589477 A	30-03-1992 01-03-1992 01-04-1992 19-03-1992 31-12-1996
JP 06192252 A	12-07-1994	KEINE	
DE 4034762 A	07-05-1992	KEINE	

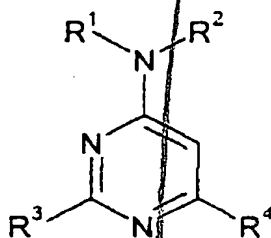
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 99/05636

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

## Patent claims

1. A compound of the formula I,



5

in which

R<sup>1</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-S(O)<sub>m</sub>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N and aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-cycloalkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino, or the radical of a 5-membered to 7-membered saturated heterocyclic ring which contains one or two identical or different hetero ring members from the group consisting of O, NR<sup>7</sup> and S(O)<sub>m</sub> and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-;

and

R<sup>2</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-S(O)<sub>m</sub>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N and aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-cycloalkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino, or the radical of a 5-membered to 7-membered saturated heterocyclic ring which contains one or two identical or different hetero ring members from the group consisting of O, NR<sup>7</sup> and S(O)<sub>m</sub> and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-;

or

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N is a radical, bonded via a ring nitrogen atom, of a 5-membered to 7-membered saturated heterocyclic ring which, in addition to the nitrogen

REPLACED BY  
ART 34 AMDT

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



32  
 atom carrying the radicals  $R^1$  and  $R^2$ , can contain a further hetero ring member from the group consisting of O,  $NR^7$  and  $S(O)_m$  and which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy,  $R^8R^9N$ ,  
 5 hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxycarbonyl and  $R^8R^9N-CO-$ ;

$R^3$  is aryl;

$R^4$  is (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl, trifluoromethyl or aryl;

10  $R^5$  and  $R^6$  are identical or different radicals from the group consisting of hydrogen and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl or the group  $R^5R^6N$  is a radical, bonded via a ring nitrogen atom, of a 5-membered to 7-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which, in addition to the nitrogen atom  
 15 carrying the radicals  $R^5$  and  $R^6$ , can additionally contain as a further hetero ring member an oxygen atom, a group  $S(O)_m$  or a nitrogen atom and which can carry on ring carbon atoms one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino and can carry on a ring nitrogen atom a radical  $R^7$ ;

20  $R^7$  is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, hydroxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxycarbonyl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-,  $R^8R^9N-CO-(C_1-C_4)$ -alkyl-,  $R^{10}-SO_2-$  or aryl, where  $R^7$ , if this group is present on a piperazino radical representing  $R^1R^2N$ , cannot be carbocyclic  
 25 aryl or carbocyclic aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

$R^8$  and  $R^9$  are identical or different radicals from the group consisting of hydrogen and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

30  $R^{10}$  is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, aryl or  $R^8R^9N$ ;

aryl is phenyl, naphthyl or heteroaryl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, phenyl, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl,  
 35 -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alkylenedioxy, NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -NH-CHO, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CN,

REPLACED BY  
 ART 34 AMDT

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

-CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, -CO-OH, -CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CHO and -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

heteroaryl is the radical of a monocyclic 5-membered or 6-membered aromatic heterocycle or of a bicyclic 8-membered to 10-membered aromatic heterocycle, each of which contain one or more identical or different ring heteroatoms from the group consisting of N, O and S;

m is 0, 1 or 2;

in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts,

compounds of the formula I being excluded in which, simultaneously, R<sup>4</sup> is tert-butyl or trifluoromethyl, R<sup>3</sup> is phenyl which can be substituted by one or two identical or different substituents from the group consisting of halogen, OH, -O-R<sup>11</sup> and CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N is R<sup>11</sup>-NH-, (R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>N- or R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-, p is 2 or 3, R<sup>11</sup> is saturated unsubstituted (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl and R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are identical or different radicals from the group consisting of hydrogen and R<sup>11</sup> or the group R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N is a radical, bonded via a ring nitrogen atom, of a 5-membered or 6-membered saturated heterocyclic ring which, in addition to the nitrogen atom carrying the radicals R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, can additionally contain as a further hetero ring member an oxygen atom, a sulfur atom or a nitrogen atom and which can be substituted by an aryl radical or by an aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl radical, where the aryl group can be substituted by one or two identical or different substituents from the group consisting of halogen, OH, -O-R<sup>11</sup> and CF<sub>3</sub>.

2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which

R<sup>1</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N and aryl, or is (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-cycloalkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino; and

R<sup>2</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl,

REPLACED BY  
ART 34 ANDT

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

34

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N and aryl, or is (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-cycloalkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino; or

- 5 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N is a radical, bonded via a ring nitrogen atom, of a 5-membered, 6-membered or 7-membered saturated heterocyclic ring which, in addition to the nitrogen atom carrying the radicals R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, can additionally contain as a further hetero ring member an oxygen atom, a group S(O)<sub>m</sub> or a nitrogen atom carrying a radical R<sup>7</sup> and which can be substituted by one or
- 10 more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N, hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxycarbonyl and R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-CO-; in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, or its physiologically tolerable salts.

- 15 3. A compound of the formula 1 as claimed in claim 1 and/or 2, in which R<sup>1</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N and aryl, or (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-cycloalkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group
- 20 consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino, and R<sup>2</sup> is hydrogen, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are identical or different (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N and aryl;
- 25 in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, or its physiologically tolerable salts.

4. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 3, in which R<sup>1</sup> is (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)-cycloalkyl which can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, hydroxyl and amino, and R<sup>2</sup> is hydrogen;
- 30 in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, or its physiologically tolerable salts.

5. A compound of the formula I as claimed in claim 1 and/or 2, in which
- 35 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- is an unsubstituted or substituted radical from the group consisting of piperidino, morpholino and thiomorpholino (and its S-oxide and S,S-

REPLACED BY  
ART 34 AMDT

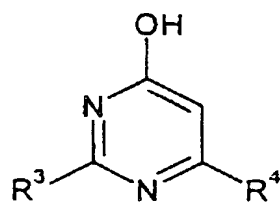
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

dioxide) and piperazino; in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, or its physiologically tolerable salts.

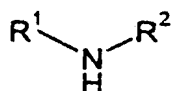
5 6. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 5, in which  $R^3$  is substituted phenyl; in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, or its physiologically tolerable salts.

10 7. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 6, in which  $R^4$  is (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; in all its stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, or its physiologically tolerable salts.

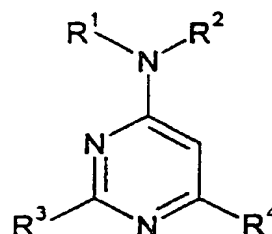
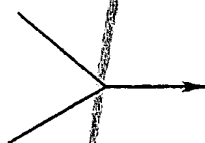
15 8. A process for the preparation of compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7, which comprises activating a 4-hydroxypyrimidine of the formula IV and then reacting it with an amine of the formula VI,



IV



VI



I

where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  have the meanings indicated in claims 1 to 7.

20

9. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 and/or its physiologically tolerable salts for use as a pharmaceutical.

25

10. A pharmaceutical preparation, which contains one or more compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 and/or its/their physiologically tolerable salts and a pharmaceutically tolerable carrier.

REPLACED BY  
ART 34 AMDT

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



11. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 and/or its physiologically tolerable salts for use as activators of soluble guanylate cyclase.

5

12. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 7 and/or its physiologically tolerable salts for use in the therapy or prophylaxis of cardiovascular disorders, endothelial dysfunction, diastolic dysfunction, atherosclerosis, high blood pressure, angina pectoris, thromboses, restenoses, myocardial infarct, strokes, cardiac insufficiency, pulmonary hypertension, erectile dysfunction, bronchial asthma, chronic renal insufficiency, diabetes or liver cirrhosis or for improving restricted learning capacity or memory power.

10

REPLACED BY  
ART 34 AMDT

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



---

**European Patent Office – Search Report Printing**

---

**TO THE USPTO**

**TRILATERAL AGREEMENT  
EXCHANGE OF PATENT SEARCH RESULTS**

**DISPATCHED ON**

<b>16/12/1999</b>
-------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## European Patent Office – Search Report Printing

### DOCUMENTS PCT/ISA/210 TRANSMITTED (ANNEX)

#### INTL APPLICATION NUMBER

#### APPLICANT

CAW 9900914	CANADIAN ENVIRONMENTAL EQUIPMENT &
CHW 9900504	BALZERS AKTIENGESELLSCHAFT et al.
DEW 9901153	HÖNIG, Heinz et al.
DEW 9901768	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.
DEW 9901802	HÖRMANN KG ANTRIEBSTECHNIK et al.
DEW 9901813	GEBR. BELLMER GMBH & CO. KG....et a
DEW 9901853	KAUTEX TEXTRON GMBH. & CO. KG. et a
DEW 9901855	CGK COMPUTER GESELLSCHAFT KONSTANZ
DEW 9901881	MANNESMANN AG et al.
DEW 9901933	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.
DEW 9901946	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.
DEW 9902018	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.
DEW 9902039	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT et al.
DEW 9902129	SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT
DEW 9902194	HANS-KNÖLL-INSTITUT FÜR NATURSTOFF-
DEW 9902323	WELCKER, Friedrich
DKW 9900468	KE-BURGMANN A/S
DKW 9900485	MICROTRONIC A/S et al.
EPW 9902855	NOKIA TELECOMMUNICATIONS OY et al
EPW 9904912	STN ATLAS MARINE ELECTRONICS GMBH e
EPW 9905233	LUST ANTRIEBSTECHNIK GMBH et al.
EPW 9905249	LUCAS INDUSTRIES PUBLIC LIMITED COM
EPW 9905558	FILTERWERK MANN+HUMMEL GMBH et al.
EPW 9905685	SCHIERHOLZ, Jörg et al.
EPW 9905719	DYNAMIT NOBEL GMBH EXPLOSIVSTOFF ..
EPW 9905822	DMDS LTD et al.
EPW 9905875	SCHENCK PEGASUS GMBH et al.
EPW 9905896	AEG NIEDERSpannungSTECHNIK GMBH & C
EPW 9905914	GEORG MEZ AG et. al.
EPW 9905922	AESCULAP AG & CO. KG et al.
EPW 9905925	EJOT VERBINDUNGSTECHNIK GMBH & CO.
EPW 9905987	SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATS
EPW 9906004	I.E.E. INTERNATIONAL ELECTRONICS &
EPW 9906124	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.
EPW 9906303	THYSSEN KRUPP STAHL AG et al

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## European Patent Office – Search Report Printing

### DOCUMENTS PCT/ISA/210 TRANSMITTED (ANNEX)

#### INTL APPLICATION NUMBER

EPW 9906477  
EPW 9906519  
EPW 9906824  
EPW 9906868  
EPW 9907281  
FRW 9901564  
FRW 9902063  
FRW 9902122  
FRW 9902256  
FRW 9902447  
GBW 9902221  
GBW 9902613  
GBW 9902706  
GBW 9902811  
GBW 9902884  
GBW 9903055  
GBW 9903227  
GBW 9903437  
IBW 9901396  
IBW 9901428  
IBW 9901523  
IBW 9901530  
IBW 9901554  
JPW 9904829  
NLW 9900583  
NLW 9900584  
USW 9915520  
USW 9916986  
USW 9917783  
USW 9919162  
USW 9920108  
USW 9920125  
USW 9920182

#### APPLICANT

VOLKSWAGEN AKTIENGESELLSCHAFT et al  
GAMBRO DIALYSATOREN GMBH & CO. KG e  
FESTO AG & CO. et al.  
GEORG MENSCHEN GMBH & CO. KG et al.  
STRATEC BIOMEDICAL SYSTEMS AG et al  
LABORATOIRES GOEMAR S.A. et,al  
LEGRIS SA et al.  
LEGRIS SA et. al.  
DURAND, Louis  
TAEMA et al.  
NEW TRANSDUCERS LIMITED et al.  
BOREALIS CONSULTANTS LIMITED et al.  
ULTRA BUILDING PRODUCTS LIMITED et  
STEVENSON, Malcolm  
CEREBRUS PHARMACEUTICALS LIMITED et  
UNIVERSITY OF SOUTHAMPTON et al.  
MEDICAL RESEARCH COUNCIL et al.  
CHANNELL COMMERCIAL EUROPE LIMITED  
HALL, ALETHEA, ROSALIND, MELANIE e  
DATNOW, Colin  
DE WIT, Edward, Wheeler et,al  
DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION et  
LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL...e  
UNOFUKU & CO., LTD. et al.  
ASM INTERNATIONAL N.V. et al.  
STICHTING ENERGIEONDERZOEK CENTRUM  
THOMSON INDUSTRIES, INC. et al.  
MOTOROLA, INC. et al.  
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY  
GENZYME CORPORATION et al.  
PROCTER & GAMBLE COMPANY et al.  
HANDCOCK, William, Frank Jr.  
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY et al.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





---

**European Patent Office – Search Report Printing**

---

**TO THE USPTO**

**TRILATERAL AGREEMENT  
EXCHANGE OF PATENT SEARCH RESULTS**

**DISPATCHED ON**

<b>14/12/1999</b>
-------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



---

## European Patent Office – Search Report Printing

---

### DOCUMENTS PCT/ISA/210 TRANSMITTED (ANNEX)

#### INTL APPLICATION NUMBER

EPW 9903719  
IBW 9900616  
IBW 9901301  
USW 9909521

#### APPLICANT

SCHATZ, Octavian  
SERGEEV, Pavel  
AGRICULTURAL RESEARCH COUNCIL et al  
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES E

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



---

**European Patent Office – Search Report Printing**

---

**TO THE USPTO**

**TRILATERAL AGREEMENT  
EXCHANGE OF PATENT SEARCH RESULTS**

**DISPATCHED ON**

<b>14/12/1999</b>
-------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



---

## European Patent Office – Search Report Printing

---

### DOCUMENTS PCT/ISA/210 TRANSMITTED (ANNEX)

INTL APPLICATION NUMBER

EPW 9904339

APPLICANT

WITTIG, Burghardt et al.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





---

**European Patent Office – Search Report Printing**

---

**TO THE USPTO**

**TRILATERAL AGREEMENT  
EXCHANGE OF PATENT SEARCH RESULTS**

**DISPATCHED ON**

<b>15/12/1999</b>
-------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## European Patent Office – Search Report Printing

### DOCUMENTS PCT/ISA/210 TRANSMITTED (ANNEX)

#### INTL APPLICATION NUMBER

ATW 9900195  
CAW 9900645  
CAW 9900656  
DEW 9900554  
EPW 9905142  
GBW 9901461  
GBW 9901481  
GBW 9901907  
GBW 9902199  
GBW 9902490  
IBW 9901114  
USW 9905918  
USW 9907704  
USW 9910058  
USW 9912512  
USW 9912647  
USW 9915284  
USW 9917798

#### APPLICANT

DIPRO DIAGNOSTICS HANDELS GMBH et a  
HSC RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITE  
HSC RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITE  
MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE  
RHONE-POULENC RORER S.A. et al.  
UNIVERSITY OF BRISTOL.et.al  
ISIS INNOVATION LIMITED et al.  
PPL THERAPEUTICS (SCOTLAND) LIMITED  
GLAXO GROUP LIMITED et al.  
GENDEL LIMITED et al.  
ALTAREX CORP. et al.  
SLOAN KETTERING INSTITUTE FOR CANCER  
UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHA  
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES E  
MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATI  
UNIVERSITYX OF NORTH CAROLINA AT CH  
THE UNITED STATES OF AMERICA as rep  
CHIRON CORPORATION et al.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**